



## Synopsis

### ETUDE IFCT-2401 SPORADIC

Référence document-type : synopsis du  
Version du document-type : 01  
Date d'application document-type : 14/08/2020

Code	IFCT-2401
N° EU CT	2024-517316-29-00
Investigateur Coordonnateur	Pr Sébastien THUREAU Service de Radiothérapie Centre Henri Becquerel 1 rue d'Amiens 76 000 Rouen - France
Investigateur Coordonnateur associé	Dr Judith RAIMBOURG Service d'Oncologie Médicale Institut de Cancérologie de l'Ouest – René Gauducheau Boulevard Jacques Monod 44805 Saint-Herblain - France
Promoteur & Opérations Cliniques	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) 10 rue de la Grange-Batelière 75009 PARIS
Titre	<b>Etude de phase II randomisée, multicentrique, ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'immunochimiothérapie et de la radiothérapie hypofractionnée séquentielle et chez des patients fragiles ou âgés avec un Cancer du Poumon Non à Petites Cellules de stade III non résécable</b>
Rationnel	<p>Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade III non résécable qui ne sont pas éligibles à une chimioradiothérapie concomitante sont candidats à un traitement par chimiothérapie suivi d'une radiothérapie séquentielle. L'essai PACIFIC a démontré un bénéfice sur la PFS et l'OS de l'immunothérapie de consolidation avec le durvalumab pendant 12 mois après une radio-chimiothérapie concomitante. L'essai chinois GEMSTONE-301 a montré un gain de PFS avec le sugemalimab un autre anti-PDL1 après une radio-chimiothérapie séquentielle ou concomitante. Les données en vie réelle de l'essai PACIFIC-R suggèrent également un bénéfice du durvalumab en entretien quelle que soit la modalité de radio-chimiothérapie. En France, seul le durvalumab dispose d'une autorisation de mise sur le marché.</p> <p>Dans cette indication séquentielle, la radiothérapie délivrée par un schéma hypofractionné accéléré est de plus en plus utilisée car elle permet à ces patients fragiles de réduire la durée totale du traitement avec un bénéfice potentiel en termes de réduction des phénomènes de repopulation tumorale, sans augmentation de la toxicité.</p> <p>De même, l'utilisation précoce de l'immunothérapie en association avec la chimiothérapie ou la radio-chimiothérapie pourrait donner de meilleurs résultats que le traitement d'entretien seul. En effet, les essais actuels de traitement néoadjuvant suggèrent que cela pourrait permettre un traitement précoce de la maladie micro-métastatique et augmenter l'immunogénicité de la tumeur en favorisant la création de néo-antigènes tumoraux par l'effet cytotoxique de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie. Cela peut également permettre à une majorité de patients de recevoir une immunothérapie sans que l'effet toxique de la radio-chimiothérapie ne compromette le traitement d'entretien.</p> <p>De plus, en situation métastatique, l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie a montré une supériorité par rapport à la chimiothérapie seule, quel que soit le statut PDL1. Enfin, dans le contexte d'une combinaison de radiothérapie et d'immunothérapie, l'hypofractionnement pourrait également favoriser les effets pro-immunogènes de la radiothérapie, par rapport au fractionnement conventionnel.</p> <p>L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt d'une chimio-immunothérapie avant une radiothérapie séquentielle hypofractionnée (55 Gy/20 fractions en 4 semaines) puis une immunothérapie adjuvante pour des patients atteints d'un CBNPC de stade III non éligibles à la chimio-radiothérapie concomitante.</p>

Objectifs	<p><b>Objectif principal</b> Déterminer l'efficacité d'une stratégie séquentielle (chimio-immunothérapie néoadjuvante avant une radiothérapie hypofractionnée) chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules de stade III mesurée par la survie sans progression (PFS).</p> <p><b>Objectifs secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'efficacité de la stratégie séquentielle mesurée par les taux de réponse et de contrôle de la maladie, la PFS à 12, 18 et 36 mois et la survie globale à 12, 18 et 36 mois.</li> <li>• Evaluer la tolérance de chimio-immunothérapie néoadjuvante avant radiothérapie hypofractionnée.</li> <li>• Evaluer l'impact du traitement néoadjuvant sur la fonction respiratoire.</li> <li>• Evaluer la qualité de vie des patients recevant la chimio-immunothérapie néoadjuvante avant radiothérapie hypofractionnée.</li> </ul> <p><b>Objectifs exploratoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variation de la fixation au TEP après chimiothérapie ou chimio-immunothérapie et après radiothérapie.</li> <li>• Variation des marqueurs circulants : ADN circulant, certains miARN et exomiARN après chimiothérapie ou chimio-immunothérapie et après radiothérapie et progression.</li> <li>• Variation de la lymphopénie après chimiothérapie ou chimio-immunothérapie et après radiothérapie.</li> <li>• Mesure des populations immunitaires circulantes (immunophénotypage périphérique) après chimiothérapie ou chimio-immunothérapie et après radiothérapie et à la progression. Comparaison avec l'infiltrat immunitaire présent sur la biopsie initiale et éventuellement sur la biopsie à la progression (optionnel).</li> </ul>
Considérations statistiques	<p><b>Plan d'analyse principal</b> Le critère d'évaluation principal est la Survie Sans Progression (Progression-Free Survival, PFS). L'analyse sera effectuée sur la population FAS (Full Analysis Set). La PFS est définie comme le temps entre la date de randomisation et la première date de progression documentée, telle que déterminée par l'investigateur, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. Elle sera présentée avec l'intervalle de confiance à 95 % qui lui est associé. La fonction de distribution de la PFS sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La courbe de PFS sera tracée. La médiane et les taux à différents points seront présentés avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Nous estimerons les HR et les intervalles de confiance à 95% à partir d'un modèle de Cox, en ajustant pour la minimisation.</p> <p><b>Détermination de la taille de l'échantillon</b> La taille maximale de l'échantillon (N) est calculée en fonction de <math>\alpha</math>, <math>\beta</math> et de la taille de l'effet attendu. Le logiciel East 6.0 a été utilisé. La taille de l'échantillon est calculée pour comparer la PFS entre la chimiothérapie néoadjuvante seule et la chimio-immunothérapie néoadjuvante. Le taux de PFS à 18 mois des patients du groupe témoin traités par chimiothérapie néoadjuvante est estimé à 35 %. Le taux de PFS à 18 mois des patients du groupe expérimental traités par chimio-immunothérapie néoadjuvante est estimé à 50 %. Cela représente une médiane de PFS de 11,9 mois dans le groupe témoin et de 18 mois dans le groupe expérimental (HR=0,66). Un total de 144 patients à recruter sur une période de 36 mois (96 dans le bras B et 48 dans le bras A), avec un suivi d'au moins 24 mois et 118 événements (progression ou décès) sera nécessaire pour assurer à l'étude une puissance de 80% et un <math>\alpha=0.10</math> (unilatéral). Une randomisation 2:1 sera utilisée. 101 patients seront inclus dans le bras B et 51 patients dans le bras A afin de prendre en compte les éventuels patients présentant des écarts majeurs par rapport aux critères d'inclusion et/ou de non-inclusion.</p> <p><b>Analyses de faisabilité</b> La taille maximale de l'échantillon est basée sur un test utilisant une proportion binomiale simple pour un plan en six étapes avec les règles d'arrêt d'O'Brien-Fleming (East version 6.5). Les inclusions seront arrêtées si le pourcentage de patients ayant reçu un traitement incomplet (&lt; 2 cycles et/ou radiothérapie incomplète définie comme moins de 90 % de la dose reçue) est significativement supérieur à 20 % avec un alpha (unilatéral) de 2,5 % et une puissance</p>

	<p>de 99,4 % pour l'inclusion des 96 patients prévus dans le bras B (avec des hypothèses statistiques : H0=40% versus H1=20% incluant 6 analyses afin d'arrêter l'étude pour futilité).</p> <p>Les inclusions seront interrompues si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 16 premiers patients,</li> <li>• 17 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 32 premiers patients,</li> <li>• 20 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 48 premiers patients,</li> <li>• 23 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 64 premiers patients,</li> <li>• 26 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 80 premiers patients,</li> <li>• 29 patients ou plus ont reçu un traitement incomplet parmi les 86 patients inclus.</li> </ul> <p>Lors de l'étude de faisabilité, aucun critère d'évaluation primaire ou secondaire ne sera testé.</p>
Durée de l'étude	<p>Durée d'inclusion : 24 mois Durée de suivi : 36 mois</p>
Schéma	<p>Cancer du Poumon Non à Petites Cellules stade III localement avancé, non résécable inéligible à une radio-chimiothérapie concomitante et candidat à une radio-chimiothérapie séquentielle</p> <p>N = 152 R 2:1</p> <p>55 Gy / 20 fractions</p> <p>55 Gy / 20 fractions</p> <p>1 an</p> <p>Critère principal : PFS</p> <p>Chimiothérapie Immunothérapie Radiothérapie</p> <p>Facteurs de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PS et âge: [&lt; 70 ans et PS 0-1] vs [&gt; 70 ans et PS2] vs [&gt; 70 ans et PS0-1],</li> <li>• Histologie: [épidermoïde] vs [non-épidermoïde]</li> <li>• Statut PD-L1 : [&lt;50%] vs [≥ 50%].</li> </ul>
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Patient ayant signé et daté un formulaire de consentement éclairé écrit approuvé conformément aux directives réglementaires et institutionnelles. Ce consentement doit être obtenu avant la réalisation de toute procédure liée au protocole qui ne fait pas partie de la pratique courante.</li> <li>2- Patient désireux et capable de se conformer aux visites prévues, au programme de traitement et aux tests de laboratoire.</li> <li>3- Âge <math>\geq 18</math> ans.</li> <li>4- CPNPC localement avancé confirmé histologiquement ou cytologiquement, stade IIIA non résécable, IIIB ou IIIC selon la 8<sup>ème</sup> classification TNM, UICC 2015.</li> <li>5- Patient âgé de plus de 70 ans avec un Performance status ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) de 0 à 1.</li> </ol> <p><b>Ou</b></p> <p>Patient âgé de moins de 70 ans avec un ECOG PS de 0 à 1 et un score <math>\geq 3</math> selon les critères de comorbidité de Charlson ou un ECOG PS 2. <ol style="list-style-type: none"> <li>6- Patient éligible à un traitement par radio-chimiothérapie séquentielle validé par un comité multidisciplinaire.</li> <li>7- Maladie mesurable selon le RECIST 1.1</li> <li>8- Fonction respiratoire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• VEMS <math>\geq 40</math> % de la valeur théorique,</li> <li>• DLCO <math>\geq 40</math> %.</li> </ul> </li> <li>9- Fonction médullaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• neutrophiles <math>\geq 1,5 \cdot 10^9/L</math>,</li> <li>• plaquettes <math>\geq 100 \cdot 10^9/L</math>,</li> <li>• hémoglobine <math>\geq 9</math> g/dl.</li> </ul> </li> <li>10- Fonction rénale et hépatique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• clairance de la créatinine estimée <math>\geq 45</math> ml/min,</li> <li>• bilirubine <math>\leq 1,5 \times ULN</math>,</li> <li>• AST et ALT <math>\leq 3 \times ULN</math>,</li> <li>• albumine <math>\geq 28</math> g/dl.</li> </ul> </li> <li>11- Patient bénéficiant d'une couverture nationale d'assurance maladie.</li> <li>12- Méthode efficace de contraception pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant la dernière dose pour les patientes en âge de procréer ainsi que pour les hommes sexuellement actifs avec une femme en âge de procréer.</li> </ol> </p>

Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Immunothérapie ou chimiothérapie contre-indiquée.</li> <li>2- Éligibilité à un traitement par radio-chimiothérapie concomitante validé par un comité multidisciplinaire.</li> <li>3- CPNPC de stade I ou II.</li> <li>4- Traitement par anti-PD1/PDL1, anti-CTLA, ou une autre immunothérapie ou une chimiothérapie pour le CPNPC ayant déjà été reçu.</li> <li>5- Histologie autre que le CPNPC primitif.</li> <li>6- Mutation activatrice de l'EGFR ou une translocation ALK ou ROS1.</li> <li>7- CPNPC métastatique, y compris au niveau cérébral.</li> <li>8- Non-éligibilité à une radiothérapie curative (extension tumorale, contraintes de dose prévisibles ne pouvant être respectées).</li> <li>9- Comorbidités sévères non contrôlées ou maladies intercurrentes sévères : syndrome coronarien aigu datant de moins de 3 mois, angor instable, insuffisance cardiaque avec une FEVG <math>\leq 30\%</math>, hypertension non contrôlée, cirrhose Child B ou C, sepsis sévère, myocardite ou toute autre pathologie active qui contre-indiquerait la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la radiothérapie selon l'avis de l'investigateur.</li> <li>10- Perte de poids <math>\geq 15\%</math> du poids corporel total dans les 6 derniers mois.</li> <li>11- PS supérieur à 2.</li> <li>12- Maladie auto-immune active. Antécédents de maladie auto-immune incluant myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, lupus érythémateux, syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, glomérulonéphrite, maladie inflammatoire de l'intestin, vascularite, sarcoïdose, uvéite. Les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sous traitement substitutif ainsi que le diabète de type 1 sous insuline sont autorisés.</li> <li>13- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumopathie organisée ou de signes de pathologie pulmonaire interstitielle active au scanner.</li> <li>14- Traitement immunosuppresseur reçu dans les 28 jours et corticostéroïdes <math>&gt; 10\text{mg/jour}</math> de prednisone ou équivalent reçu dans les 7 jours précédant le début de la chimiothérapie à l'exception de l'hydrocortisone en cas d'insuffisance surrénale ou de maladie hypophysaire qui n'est pas considérée comme une thérapie immunosuppressive.</li> <li>15- Infection chronique active incluant la tuberculose, le VIH, l'hépatite B (HBsAg positif) ou C. Les patients ayant des antécédents d'hépatite B guérie (Ac anti HBc et absence d'antigène HBs négatif) sont éligibles. En cas d'hépatite C (Ac anti-VHC), les patients sont éligibles si la PCR du VHC est négative.</li> <li>16- Infections graves (y compris infection par covid-19) dans les 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude, y compris, mais sans s'y limiter, une hospitalisation pour des complications d'une infection, une bactériémie ou une pneumonie grave.</li> <li>17- Antécédents de cancer datant de moins de 3 ans ou évolutif (à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau et du carcinome in situ de l'utérus).</li> <li>18- Antécédents de radiothérapie thoracique.</li> <li>19- Vaccin vivant atténué reçu dans les 28 jours précédant le début de la chimiothérapie.</li> <li>20- Antécédents de transplantation d'organe ou de moelle osseuse.</li> <li>21- Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement.</li> <li>22- Participation simultanée à un autre essai thérapeutique.</li> <li>23- Grossesse ou allaitement.</li> <li>24- Majeurs protégés (sous tutelle ou curatelle).</li> <li>25- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude (pour des raisons géographiques, sociales et/ou physiques).</li> <li>26- Incapacité à comprendre l'étude.</li> </ol>																
Plan de traitement	<p><b>Traitement néoadjuvant</b></p> <table border="1" data-bbox="389 1823 1492 2065"> <thead> <tr> <th>Bras</th> <th>Traitement</th> <th>Voie</th> <th>Dose et fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B</td> <td>Cemiplimab</td> <td>IV</td> <td>350 mg, toute les 3 semaines pendant 9 semaines</td> </tr> <tr> <td>A et B</td> <td>Carboplatine</td> <td>IV</td> <td>AUC 5, à J1 de 3 cycles de 4 semaines</td> </tr> <tr> <td>A et B</td> <td>Paclitaxel</td> <td>IV</td> <td>80 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15 de 3 cycles de 4 semaines</td> </tr> </tbody> </table>	Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence	B	Cemiplimab	IV	350 mg, toute les 3 semaines pendant 9 semaines	A et B	Carboplatine	IV	AUC 5, à J1 de 3 cycles de 4 semaines	A et B	Paclitaxel	IV	80 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 de 3 cycles de 4 semaines
Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence														
B	Cemiplimab	IV	350 mg, toute les 3 semaines pendant 9 semaines														
A et B	Carboplatine	IV	AUC 5, à J1 de 3 cycles de 4 semaines														
A et B	Paclitaxel	IV	80 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 de 3 cycles de 4 semaines														

	<p>Le traitement doit débuter dans les 7 jours après la randomisation.</p> <p><b>Radiothérapie</b></p> <p>Radiothérapie hypofractionnée de 55 Gy en 20 fractions. La radiothérapie doit débuter dans les 35 jours après la fin du traitement néoadjuvant.</p> <p><b>Immunothérapie adjuvante</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bras</th> <th>Traitement</th> <th>Voie</th> <th>Dose et fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A et B</td> <td>Cemiplimab</td> <td>IV</td> <td>350 mg, toute les 3 semaines pendant un an</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le traitement doit débuter dans les 42 jours après la fin de la radiothérapie.</p>	Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence	A et B	Cemiplimab	IV	350 mg, toute les 3 semaines pendant un an
Bras	Traitement	Voie	Dose et fréquence						
A et B	Cemiplimab	IV	350 mg, toute les 3 semaines pendant un an						
Examens à réaliser	Voir tableau 1.								
Evènements indésirables	<p>Définition d'un Événement Indésirable Grave : décès, mise en jeu du pronostic vital (risque immédiat de décès), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, handicap ou invalidité persistant(e)/anomalie ou malformation congénitale, événement médicalement significatif.</p> <p>Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme un EIG :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisation de moins de 24h.</li> <li>• Hospitalisation programmée requise par le protocole (administration des traitements, évaluation tumorale...).</li> <li>• Hospitalisation liée à une comorbidité si les critères suivants sont respectés : hospitalisation programmée avant l'étude ou programmée pendant l'étude si la chirurgie est devenue nécessaire du fait de la progression normale de la maladie ET le patient n'a pas eu d'événement indésirable.</li> <li>• Hospitalisation pour des examens de routine.</li> <li>• Hospitalisation pour une autre circonstance de la vie qui n'a aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessite aucune intervention médicale ou chirurgicale (manque de logement, difficulté économique, répit pour les aidants, situation familiale, raison administrative...).</li> </ul> <p>Les EIG sont à notifier pendant la période à partir de la signature du consentement jusqu'à 90 jours après le dernier traitement à l'étude à l'exception des événements liés au traitement à l'étude qui sont à notifier sans limite de temps. Seuls les EIG liés aux procédures spécifiques de l'étude sont à notifier pendant la phase de screening (avant le début du traitement).</p>								
Arrêt du traitement	<p>Le traitement doit être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A la demande du patient.</li> <li>• Événement indésirable inacceptable ou échec à tolérer le traitement.</li> <li>• Progression selon les critères RECIST 1.1.</li> <li>• Progression clinique déterminée par l'investigateur en l'absence de progression radiographique.</li> <li>• Grossesse ou allaitement.</li> <li>• Déviation au protocole qui, de l'avis de l'investigateur et/ou du promoteur, rend le patient inapte à l'administration du traitement à l'étude.</li> <li>• Patient perdu de vue.</li> <li>• Décès.</li> <li>• Fin de l'étude par le promoteur.</li> </ul>								
BIO-IFCT-2401	<p><b>Prélèvements tissulaires</b></p> <p>Les biopsies réalisées au moment du diagnostic et, si elles sont disponibles, les biopsies réalisées au moment de la progression seront collectées.</p> <p><b>Prélèvements sanguins</b></p> <p>Des échantillons sanguins seront prélevés à l'inclusion, après la chimiothérapie ou l'immunochimiothérapie, 3 mois après la radiothérapie et au moment de la progression. Trois tubes cell-free DNA de 10ml seront prélevés à chaque point de prélèvement.</p>								
Centres	<p>Environ 20 centres participeront à cette étude. Les patients seront recrutés et pris en charge dans les services de pneumologie et d'oncologie des établissements de santé dont l'investigateur principal est membre ou participe aux essais de l'IFCT.</p>								

Gestion de l'étude	<p>L'étude doit être conduite conformément au protocole. L'investigateur ne peut pas modifier le protocole ou en dévier sans examen préalable ni approbation documentée de l'IFCT voire, si nécessaire/applicable, après approbation d'une modification substantielle par CTIS.</p> <p>Des visites de monitoring seront organisées. Des audits ainsi que des inspections pourront également être organisés. En cas d'inspection, l'investigateur doit prévenir l'IFCT rapidement.</p> <p>L'investigateur doit s'assurer que les données sources sont exactes, lisibles, contemporaines, originales et attribuables au patient, que les données soient écrites à la main sur papier ou saisies électroniquement. Les documents de l'étude ainsi que les documents sources devront être archivés pour la durée maximale requise par la réglementation en vigueur (25 ans).</p>
Rapport final et publication	L'étude fera l'objet d'un rapport final et de publications (objectif : ASCO 2028).

Tableau 1 - Examens à réaliser

	Inclusion*	Traitement néoadjuvant		Radiothérapie	Immunothérapie de consolidation et surveillance				Suivi après la progression
		Avant chaque J1 de chimiothérapie ou chaque injection d'immunothérapie	A la fin du traitement		Avant le début	J1 de chaque cycle	Toutes les 9 semaines à compter du début du traitement pendant un an puis toutes les 12 semaines pendant 6 mois puis tous les 16 semaines pendant un an puis tous les 6 mois <sup>9</sup>	Toutes les 18 semaines à compter du début du traitement de consolidation pendant un an puis toutes les 24 semaines pendant 6 mois puis tous les 32 semaines pendant un an puis tous les 6 mois <sup>9</sup>	
Consentement éclairé	X								
Examen clinique	X <sup>1</sup>	X <sup>6</sup>		X <sup>6</sup> Hebdomadaire	X <sup>6</sup>	X <sup>6</sup>			X <sup>6</sup>
Hématologie <sup>2</sup>	X	X <sup>7,8</sup>		X Si cliniquement indiqué	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>			X Si cliniquement indiqué
Biochimie <sup>3</sup>	X	X <sup>7</sup>		X Si cliniquement indiqué	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>			X Si cliniquement indiqué
Coagulation <sup>4</sup>	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué		X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué	X Si cliniquement indiqué			X Si cliniquement indiqué
Scanner thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste	X		X Scanner de planification injecté		X		X		X
IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste	X		X A la discrétion de l'investigateur		X			X	X
TEP-scan <sup>5</sup>	X		X		X		X 3 mois après le début de l'immunothérapie de consolidation		X Si cliniquement indiqué
Collection des images radiologiques et de RT structure	X			X			X	X	
Test de la fonction respiratoire	X		X				X 3 mois, 6 mois et 12 mois après le début de		X Si

	Inclusion*	Traitement néoadjuvant		Radiothérapie	Immunothérapie de consolidation et surveillance				Suivi après la progression
		Avant chaque J1 de chimiothérapie ou chaque injection d'immunothérapie	A la fin du traitement		Avant le début	J1 de chaque cycle	Toutes les 9 semaines à compter du début du traitement pendant un an puis toutes les 12 semaines pendant 6 mois puis tous les 16 semaines pendant un an puis tous les 6 mois <sup>9</sup>	Toutes les 18 semaines à compter du début du traitement de consolidation pendant un an puis toutes les 24 semaines pendant 6 mois puis tous les 32 semaines pendant un an puis tous les 6 mois <sup>9</sup>	
							l'immunothérapie de consolidation		cliniquement indiqué
Questionnaire QLQ-C30-LC29	X		X C3J1		X		X		
Tissu tumoral disponible	X						X <sup>10</sup> Au moment de la progression si disponible	X <sup>10</sup> Au moment de la progression si disponible	
Echantillon sanguin	X		X		X		X Au moment de la progression	X Au moment de la progression	

\* L'évaluation pré-traitement doit être effectuée dans les 35 jours précédant l'inclusion, à l'exception de l'examen clinique, de l'hématologie, de la biochimie et de la coagulation qui doivent être effectués dans les 14 jours précédant l'inclusion.

1 Poids, taille, PS, tabagisme et antécédents médicaux, signes et symptômes à l'inclusion, traitements concomitants y compris ceux ciblant l'immunité (corticothérapie).

2 NFS avec différentiel, plaquettes.

3 Créatinine, clairance de la créatinine, bilirubine, ASAT, ALAT, glucose, magnésium, calcium, sodium, potassium, chlorure, TSH, T4 libre si TSH anormale (bras B uniquement).

4 TP, TCA et INR (si traitement anticoagulant).

5 Utilisation de la composante scanner d'un TEP-scan : actuellement la composante scanner "low dose" ou avec correction de l'atténuation d'un TEP-scan est peu utilisée dans l'évaluation de l'efficacité et ne devrait donc pas remplacer le scanner diagnostique avec injection de produit de contraste pour l'évaluation des critères RECIST. Néanmoins, si un site peut documenter le fait que la composante scanner du TEP-scan est de qualité diagnostique identique à un scanner diagnostique (avec injection de produit de contraste), il peut alors être utilisé pour la mesure des critères RECIST.

6 Poids, PS, statut tabagique, événements indésirables, traitements concomitants y compris ceux ciblant l'immunité (corticothérapie).

A chaque J1 de chimiothérapie et avant chaque injection d'immunothérapie. Toutes les semaines pendant la radiothérapie.

7 Prise de sang dans les 3 jours précédant chaque dose.

8 Un bilan hématologique supplémentaire est à réaliser avant chaque injection de paclitaxel.

9 ± 7 jours à compter du début de l'immunothérapie de consolidation.

**Le calendrier des évaluations radiologiques doit être respecté, indépendamment des cycles de traitement.**

Selon le RECIST v1.1, les réponses (partielles ou complètes) doivent être confirmées par une nouvelle évaluation. Le scanner de confirmation de la réponse peut être effectué au plus tôt 4 semaines après la première réponse documentée et au plus tard lors du prochain scanner prévu par le protocole, selon ce qui est cliniquement indiqué. Les critères imRECIST ne seront pas utilisés.